

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2016/2017

José Mário Soares de Bastos

Tratamento da Dor em Pacientes com Cirrose Hepática

Pain Management in Patients with Liver Cirrhosis

março, 2017

FMUP

José Mário Soares de Bastos  
Tratamento da Dor em Pacientes com Cirrose Hepática  
Pain Management in Patients with Liver Cirrhosis

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Anestesiologia**  
**Tipologia :Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Doutor Luís Alberto Guimarães Pereira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia**

março, 2017

**FMUP**

Eu, João Henrique Soares de Busto,, abaixo assinado, nº mecanográfico 2011 00004, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

João Henrique Soares de Busto,

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

NOME

Jose Mario Soares de Bustos

NÚMERO DE ESTUDANTE

2011 0000 4

E-MAIL

jmsbustos@live.com.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Anestesiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Pain Management in Patients with Liver Cirrhosis

ORIENTADOR

Dr. Luis Alberto Gurmazes Pereira

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Jose Mario Soares de Bustos

*Dedicado ao meu avô, Mário Fernando Soares*

*Que faleceu em Fevereiro de 2015 com cirrose hepática*

*Por ti, Para ti*

# **Pain Management in Patients with Liver Cirrhosis**

## **Tratamento da Dor em Pacientes com Cirrose Hepática**

### **A narrative review**

José Mário Bastos<sup>1</sup> (B.H.Sc.), Luís Alberto Pereira<sup>2</sup> (M.D., M.Sc.)

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Anestesiologia, Centro Hospitalar Hospital São João, Porto, Portugal

### **Corresponding Author:**

José Mário Soares de Bastos

Rua Fonte de Bufas, 112

4415-350, Fiães, VFR, Portugal

jmsbastos@live.com.pt

## Pain Management in Patients with Liver Cirrhosis

### Abstract

**Introduction:** Pain management in the cirrhotic patient is a true clinical challenge. The majority of analgesics are metabolized in the liver, making these patients more susceptible to their adverse effects. Moreover dangerous complications of cirrhosis can be triggered or aggravated by these drugs. Regrettably, there are no guidelines regarding the use of analgesics in such patients. Thus, the aim of this review is to summarize and analyze the available literature regarding the existing therapeutic alternatives for managing pain in the cirrhotic patient and to provide an evidence-based guide to physicians in order to improve the quality of life of these patients. **Methods:** We have performed a non-systematic literature review beginning with a PubMed search containing the query: “Pain Management” or “Analgesics” and “Liver disease” or “Cirrhosis”. Additional relevant articles were retrieved from the references of the selected bibliography. **Results:** Acetaminophen (paracetamol) is the first-line analgesic for cirrhotic patients. However, physicians wrongly prescribe NSAIDs more often than paracetamol in patients with cirrhosis, even when decompensated. This occurs because clinicians generally are more concerned about acetaminophen’s hepatotoxicity, underestimating the danger of NSAIDs’ adverse effects. Current recommendations advise a maximum dosage of 2 to 3 grams/day for both short-term and long-term (>14 days) paracetamol use in cirrhotic patients (not actively drinking alcohol). NSAIDs should be avoided in all patients with liver cirrhosis, due to the risk of acute renal failure and gastrointestinal bleeding. Opioids should be used with caution in cirrhotic patients, since they are able to provoke or aggravate hepatic encephalopathy, a life threatening complication of the disease. Tramadol, fentanyl and hydromorphone are the best options. Laxatives should be added to the treatment to prevent constipation. Gabapentin, nortriptyline, desipramine and pregabalin are the preferred choices to treat the neuropathic pain of a cirrhotic patient. Topical analgesics, local anesthetics and interventional techniques can be safe and efficient alternatives to provide adequate pain relief and decrease the use of systemic drugs. **Conclusions:** In general, when prescribing analgesics to a cirrhotic patient, physicians should start with lower doses and/or longer intervals between them. The occurrence of adverse effects or complications should be thoroughly investigated. It is important to understand the particularities of the management of chronic pain in cirrhotic patients in order to improve their quality of life. This consists in knowing the pharmacology of analgesics and the pathophysiology of liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis; pain management; analgesics; acetaminophen; opioid analgesics

## Tratamento da Dor em Pacientes com Cirrose Hepática

### Resumo

**Introdução:** O tratamento da dor nos pacientes cirróticos constitui um desafio clínico. Como a maioria dos analgésicos são metabolizados no fígado, estes pacientes são mais suscetíveis aos seus efeitos adversos, podendo, os mesmos, desencadear ou agravar complicações associadas à cirrose. Infelizmente, não existem *guidelines* acerca do uso de analgésicos nestes pacientes. Assim, o objetivo desta revisão é resumir e analisar a literatura disponível sobre as terapêuticas existentes para o controlo da dor no paciente cirrótico, a fim de fornecer um guia para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. **Métodos:** Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura, iniciando-se com uma pesquisa na *PubMed* contendo a *query*: "*Pain Management*" ou "*Analgesics*" e "*Liver disease*" ou "*Liver Cirrhosis*". Artigos relevantes das referências da bibliografia selecionada foram adicionados. **Resultados:** O paracetamol é o analgésico de primeira linha para doentes cirróticos. No entanto, os clínicos prescrevem mais frequentemente AINEs, devido ao medo da hepatotoxicidade associada ao paracetamol. As evidências atuais recomendam o uso de uma dose máxima de 2 a 3 gramas / dia de paracetamol a curto e longo prazo (> 14 dias) em doentes cirróticos (que não bebem álcool ativamente). Os AINEs devem ser evitados em todos os doentes com cirrose hepática, devido ao risco de insuficiência renal aguda e sangramento gastrointestinal. Os opióides devem ser utilizados com precaução, uma vez que são capazes de provocar ou agravar encefalopatia hepática, uma complicação potencialmente fatal da doença. Tramadol, fentanil e hidromorfona são as opções mais seguras. Laxantes devem ser adicionados para prevenir obstipação. Gabapentina, nortriptilina, desipramina e pregabalina constituem as melhores escolhas para tratar a dor neuropática de um paciente cirrótico. Analgésicos tópicos, anestésicos locais e técnicas de intervenção podem ser usadas como alternativas seguras e eficazes para o alívio adequado da dor, diminuindo o uso de fármacos sistêmicos. **Conclusões:** Em geral, ao prescrever analgésicos a um paciente cirrótico, os clínicos devem começar com doses menores e / ou intervalos mais longos entre elas. A ocorrência de efeitos adversos ou complicações deve ser cuidadosamente investigada. É importante compreender as particularidades do tratamento da dor crônica em pacientes cirróticos, de maneira a melhorar a sua qualidade de vida. Isso consiste em conhecer bem a farmacologia dos analgésicos e a fisiopatologia da cirrose hepática.

**Palavras-chave:** cirrose hepática; controlo da dor; analgésicos; paracetamol; opióides



## Introduction

Cirrhosis is the liver response to different mechanisms of chronic injury that progressively lead to portal hypertension and end-stage liver disease. Histologically is characterized by diffuse regenerative nodules surrounded by dense fibrous bands, with consequent parenchymal loss and destruction of liver structures.<sup>1,2</sup> Cirrhosis is an important and increasing cause of morbidity and mortality, being the fourteenth most common cause of death in adults worldwide (with 1.03 million deaths per year).<sup>2</sup> According to autopsy studies its prevalence is 4.5% to 9.5% in the general population and there are probably a lot of undiagnosed cases in the initial stages.<sup>2,3</sup>

Pain is a frequent symptom in the cirrhotic patient, being estimated that 17 to 24 % of these patients suffer from acute or chronic pain<sup>4</sup>, whether instigated by the same causes of the general population or specifically related to the disease itself (such as abdominal and lumbar pain associated with ascites or mastalgia associated with gynecomastia).<sup>5</sup>

Pain management in the cirrhotic patient is a true clinical challenge. The majority of the available analgesics are metabolized in the liver and the greater the decrease in the liver function, the greater the impairment in drug metabolism.<sup>6,7</sup> Therefore, on the one hand, cirrhotic patients are more susceptible to the adverse effects of analgesics and on the other hand these drugs can precipitate or seriously worsen cirrhosis fearsome complications, such as hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome or portal hypertensive gastrointestinal bleeding.<sup>8</sup>

The absence of an analytic marker capable of measuring drugs' hepatic metabolism or residual liver function in order to adjust the dose, the increased probability of analgesics' adverse effects, fear of inducing or worsening the disease complications and misconceptions

about some drugs behavior in the cirrhotic liver lead to an undertreatment in this population of patients.<sup>9,10,11,12</sup>

Although an adequate pain management is essential for maintaining the quality of life of any patient, there are no guidelines and there is a relative paucity of information regarding this issue in the cirrhotic patient.<sup>13</sup> Thus, the aim of this review was to summarize and analyze the available literature regarding the existing therapeutic alternatives for managing pain in the cirrhotic patient and to provide an evidence-based guide to physicians in order to improve the quality of life of these patients.

## **Methods**

We have performed a non-systematic literature review beginning with a PubMed search containing the query: “Pain Management” or “Analgesics” and “Liver disease” or “Cirrhosis”. We selected the articles by analyzing the title and abstract of each article obtained with the initial query. No language restrictions were applied. The abstracts or full texts of studies not published in English were translated. Additional relevant articles were retrieved from the references of the selected bibliography. Studies obtained via the search strategy were imported into Endnote X8.

## **Drugs Metabolism in the Cirrhotic Liver**

Liver plays a crucial role in the absorption, distribution and elimination of most drugs, including analgesics.<sup>14</sup>

Effective metabolism of drugs deeply relies on hepatic blood flow, hepatic enzymes' activity and plasma protein binding. All these processes are altered in the cirrhotic patient due to port-systemic shunts, loss in number and function of hepatocytes and decreased synthesis of proteins, such as albumin.<sup>15</sup> These mechanisms increasingly impair as liver cirrhosis worsens.<sup>7</sup>

Moreover, typical complications of decompensated liver disease such as ascites, edema, hepatic encephalopathy, esophageal varices or hepato-renal syndrome will further contribute to deficient pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs and to an increased danger of its adverse effects. Thus, adequate dose adjustment is essential in these patients.<sup>16</sup>

However, adjusting the dose of a drug in the cirrhotic patient is a difficult task, not only due to the patient's specifics, but also because of the lack of reliable markers for hepatic clearance that can be used as a guide.<sup>17</sup> Although prognostic risk scores, such as Child-Pugh Score and Meld Score, are commonly used by physicians for dose adjustment in cirrhotic patients and more recent dynamic liver function tests have been developed to better understand pharmacokinetics in each individual patient, they all lack the sensitivity to predict the liver's ability in metabolizing a certain drug and its usefulness remains imprecise.<sup>18</sup>

There are, generally, 3 mechanisms of drug metabolism that occur in the liver: oxidation, reduction or hydrolysis reactions via hepatic cytochrome P450 (CYP) enzyme system; conjugation to glucuronic acid, sulfate, acetate, glycine, and glutathione or a methyl group and biliary excretion and elimination.<sup>19</sup> Since the CYP450 oxidative enzyme system requires

oxygen to function, portal-systemic shunts and reduced hepatic blood flow may significantly reduce these enzymes action. However, the various CYP450 isoenzymes seem to be differently affected by liver cirrhosis: for example, CYP2C19 activity is expected to be reduced earlier in the disease comparatively to CYP2E1.<sup>20</sup> Drugs metabolism via glucuronidation is less affected than via CYP450 enzyme system, which can be partially explained by extra-hepatic glucuronidation or up-regulation of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UDPGT). Severe cholestasis can also decrease many drugs elimination, not only the ones that undergo biliary excretion but also the ones that depend on hepatic CYP enzymes metabolism to be eliminated (since biliary obstruction can cause hepatocellular damage, reducing CYP isoenzymes activity).<sup>7</sup>

Orally administrated drugs with high hepatic extraction (first-pass effect) have higher bioavailability in the cirrhotic patient. Portal-systemic shunts will seriously decrease first-pass metabolism, thus it's imperative to reduce the dose of such drugs in these patients.<sup>7,14</sup> A reduction of dose is also important for highly protein-bound drugs in cirrhotic patients, since they frequently have low serum proteins and albumin concentrations, which can cause higher levels of these drugs and of its adverse effects.<sup>7,16</sup> Drugs with a predominant renal excretion may also require dose adjustments in patients with liver disease, since these patients often have impaired renal function (hepatorenal syndrome). It's particularly important to be aware that serum creatinine can be normal in these patients due to poor nutrition, loss of muscle mass and diminished production of creatine by the liver.<sup>7,21</sup>

As a general rule, in patients with well-compensated cirrhosis and near-normal liver synthetic function (normal hepatic synthetic function, normal serum albumin, clotting factors and bilirubin), drug pharmacokinetics are unchanged or modified only to a small extent as

compared to patients with decompensated cirrhosis with portal hypertension and significant synthetic dysfunction. Therefore, it's in these last groups of patients that dose adjustment of analgesics is more crucial and imperative.<sup>6</sup>

### **Analgesics for Patients with Liver Cirrhosis**

The analgesic ladder was created by the World Health Organization (WHO) as a guideline for the use of drugs in the management of pain. Originally published in 1986 for the management of cancer pain, it is now widely used by medical professionals for the management of all types of pain. The general principle is to start with first step drugs, and then to climb the ladder if pain is still present. The medications range from common, over-the-counter drugs at the lowest rung, to strong opioids. These principles also apply to patients with cirrhosis and should be followed by pain clinicians. In the following sections we will discuss the particularities of each pharmacological option in this subtype of patients.

### **Acetaminophen (Paracetamol)**

Paracetamol is commonly used as first line analgesic for patients with nociceptive acute or chronic pain, since it has an excellent security profile in all age groups comparing to other drugs. However, its use is often wrongly avoided in patients with chronic liver disease.<sup>22</sup> This occurs because of the consciousness that paracetamol overdose is the most common cause of fulminant hepatic failure in United States and other western countries.<sup>23</sup>

Paracetamol is mainly metabolized by the liver via glucuronidation and sulfation to nontoxic metabolites. However, a small proportion (<10%) is oxidized via CYP2E1 into a hepatotoxic intermediate N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which is later conjugated with glutathione into nontoxic metabolites.<sup>17,24</sup> Studies have shown that however paracetamol half-life may be increased in the cirrhotic patients, CYP activity may be not increased, but decreased (leading to less NAPQI formation) and glutathione stores are not decreased in order to produce hepatotoxicity.<sup>22</sup> Moreover, paracetamol use at recommended doses was not associated with cirrhosis decompensation, unlike NSAIDs ( variceal hemorrhage and nephrotoxicity) and opioids (encephalopathy).<sup>25,26</sup> Clinicians should be more alert to risk factors for paracetamol induced hepatotoxicity, like long-term alcohol consumption (which induces CYP2E1 and depletes glutathione stores), malnutrition and unintentional overdosing with acetaminophen-containing products.<sup>23,27</sup>

Current recommendations advise a maximum dosage of 2 to 3 grams/day for both short-term and long-term (>14 days) paracetamol use in cirrhotic patients (not actively drinking alcohol).<sup>6,22</sup> However, 3 to 4 grams/ day appears to be well tolerated for short-term use by most cirrhotic patients, including those with mild to moderate alcohol intake.<sup>28,29</sup> There is

lack of evidence about paracetamol's long-term maximum dose for cirrhotic patients with active alcoholism, but most hepatologists recommend 2 grams or less per day.<sup>6</sup>

Paracetamol is the first-line analgesic for cirrhotic patients, due to its pain relief efficacy, proven safety profile and absence of risk of cirrhosis decompensation when given in recommended doses. However, physicians prescribe NSAIDs more often than paracetamol in patients with cirrhosis, even when decompensated.<sup>30</sup> This occurs because clinicians generally underestimate the potential harmful effects of NSAIDs, and are more concerned about acetaminophen's hepatotoxicity. In the light of the available scientific evidence, this consists in a dangerous clinical misconception that needs to be changed in order to better control the cirrhotic patients' pain.

## **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs**

Most of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are mainly metabolized via CYP enzyme system and are highly protein bound, thus cirrhosis may lead to an increase of their plasmatic levels. Induced or idiosyncratic hepatotoxicity has also been described for NSAIDs, like diclofenac.<sup>7,32</sup>

These drugs act by inhibiting both cyclooxygenase isoforms (COX-1 and COX-2) and so decreasing prostaglandins (PGs) and thromboxane A2 synthesis.<sup>31</sup> PGs play an essential role in vasodilating afferent glomerular arterioles and in counteracting the actions of renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic systems that are activated in the cirrhotic patients, especially those who have portal hypertension. Thus, by inhibiting the production of PGs, NSAIDs may lead to a decreased renal perfusion, glomerular filtration rate (GFR) reduction and sodium and water retention and may severely impair renal function and precipitate hepatorenal syndrome, a commonly fatal complication of cirrhosis.<sup>32,32</sup> Moreover, reduced thromboxane A2 synthesis can cause thrombocytopenia and coagulopathy, which can precipitate or aggravate mucosal bleeding in this group of patients. Such risk is even higher between the cirrhotic patients with portal hypertension related complications such as gastric or esophageal varices, whose bleeding can be fatal.<sup>33</sup>

For all the reasons mentioned above, NSAIDs should be avoided in all patients with liver cirrhosis.<sup>6</sup> COX-2 selective inhibitors provided great hope for pain relief of cirrhotic patients, since they have demonstrated equivalent efficacy and less risk of gastrointestinal hemorrhage, comparing to NSAIDs.<sup>34</sup> However, studies have shown constitutive expression of COX-2 in the kidney and its implication in renin release, sodium excretion regulation and maintenance of renal blood flow.<sup>35</sup> Moreover, a study has demonstrated a decrease in GFR



of patients with cirrhosis and ascites that were treated with celecoxib.<sup>36</sup> More studies are needed to evaluate COX-2 inhibitors' safety profile in the cirrhotic patients. Until then, prescription of these drugs should be avoided in such patients.

### **Opioid Analgesics**

The majority of opioids are metabolized in the liver, mainly by oxidation via the CYP enzyme system or glucuronidation. As both of these processes are affected by liver dysfunction (although more the oxidation via CYP enzymes), opioids' clearance may decrease and its bioavailability may increase in the cirrhotic patients.<sup>37</sup> The major risk of prescribing opioids to patients with liver cirrhosis is to provoke or aggravate hepatic encephalopathy, a life threatening complication of the disease. Not only opioids cause sedation, but also constipation, which will further exacerbate more the encephalopathy.<sup>38</sup> Moreover, endogenous opioids may be upregulated in liver disease, particularly in cholestasis, intensifying sedative effects of exogenous opioids.<sup>39</sup>

Morphine is metabolized by oxidation via CYP enzyme system, but mainly by glucuronidation. Studies have stated that morphine has a significantly lower plasma clearance, a longer elimination half-life and a higher oral bioavailability in cirrhotic patients. Moreover, morphine generates a central nervous system toxic metabolite that is poorly excreted in patients with renal impairment.<sup>38,40</sup>

Codeine is a pro-drug, which analgesic effect is due to its conversion to morphine via CYP2D6. Since CYP enzymes activity is diminished in cirrhotic livers, these patients may

experience poor analgesia if they are medicated with codeine. Furthermore, slow clearance of codeine can lead to depressed ventilation.<sup>41</sup>

Likewise, oxycodone and hydrocodone are metabolized via CYP2D6 and CYP3A4 to oxymorphone and hydromorphone, active metabolites which are responsible for the analgesic effect of such drugs. Thus, cirrhotic patients may also receive insufficient analgesia with these opioids.<sup>7,42</sup>

Meperidine is highly protein bound and generates a central nervous system toxic metabolite (normeperidine) through CYP oxidation. Although conversion of meperidine to normeperidine is impaired, normeperidine clearance is significantly prolonged in liver cirrhosis, especially in the presence of hepatorenal syndrome. Therefore, meperidine should be avoided in cirrhotic patients due to its increased bioavailability and risk of neurotoxicity.<sup>40</sup>

Buprenorphine is a partial mu-opioid receptor agonist with high protein binding affinity. It is metabolized primarily through the liver by CYP3A4 into the active metabolite norbuprenorphine and cleared by glucuronidation and excretion into bile.<sup>40</sup> Both buprenorphine and norbuprenorphine are further glucuronidated. Decreased CYP3A4 enzymatic activity in cirrhosis might result in an increase of the bioavailability and decrease of the clearance of buprenorphine. Therefore, dosage should be adjusted.<sup>38</sup>

Treatment with methadone maintenance for opioid dependence is commonly carried out between patients with chronic liver disease from hepatitis C virus (HCV). Methadone is highly protein bound and largely metabolized by CYP enzyme system and so presenting prolonged half-life and increased bioavailability in patients liver cirrhosis. However, studies suggest that in patients with stable liver disease standard methadone doses are safe.<sup>42,43</sup>

Tramadol is a centrally acting analgesic structurally identical to morphine that is metabolized by both CYP2D6 and CYP3A4. Since it presents low affinity for opioid receptors it's supposed to provoke less sedation, respiratory depression and potential for tolerance. Still, constipation continues to be a problem due to its anticholinergic effects. In low doses (25 to 50 mg, 8/8h), tramadol represents a valid option to manage intractable pain in cirrhotic patients.<sup>6,44</sup> Tramadol should not be combined with morphine, selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants due to the risk of serotonin syndrome.<sup>45</sup> Extra caution should be taken amongst patients with renal impairment or history of epilepsy, since tramadol may lower seizures' threshold.<sup>45</sup>

Hydromorphone is mainly metabolized in the liver via glucuronidation and it is better tolerated than morphine, with less incidence of sedation, pruritus and nausea. Since it doesn't produce toxic metabolites and it appears to be less affected by renal dysfunction than other opioids, hydromorphone is a good choice to manage pain in cirrhotic patients.<sup>5,46</sup>

Fentanyl undergoes CYP3A4 metabolism in the liver and is highly protein bound, so reduced dosing is needed in patients with cirrhosis.<sup>38</sup> However, this opioid drug is less affected by renal impairment, has less hemodynamic disturbance (since it doesn't release histamine) and is better tolerated than other opioids. Moreover, its lipophilicity makes administration via transdermal patches possible. Transdermal systems are designed to deliver fentanyl at a constant rate for periods of 72 hours. All of these features makes fentanyl an excellent choice for cirrhotic patients.<sup>5,40,47</sup>

Tapentadol is a recent opioid analgesic mainly metabolized in the liver by glucuronidation, is poorly protein bound and doesn't generate toxic metabolites. Studies have shown lower incidence of nausea, vomiting, pruritus, constipation and dependence with tapentadol. For all

these reasons, this drug seems to be a good option for cirrhotic patients, although more studies are needed.<sup>41,48</sup>

If opioids are required for managing pain in cirrhotic patients, such drugs should be administered in lower doses, with longer intervals between doses and individual titration in order to optimize pain control without provoking dangerous adverse effects. Follow-up is needed with the purpose of detecting signs of sedation, constipation or early encephalopathy. Discontinuation may be needed along the treatment if significant adverse effects, like hepatic encephalopathy is triggered. Moreover, physicians should be particularly alert to any history of alcoholism of cirrhotic patients on account of the risk of cross-addiction.<sup>40,42</sup>

If cirrhotic patients still suffer from moderate pain although taking paracetamol in the maximal dose recommended (2 to 3 g/day), low dose tramadol is a good choice to manage such patients. For more severe pain, oral hydromorphone or patches of fentanyl are the best choices. Such opioids should not be combined with tramadol, due to the risk of serotonin syndrome. Laxatives, such as lactulose, should be added to the treatment to prevent constipation.<sup>6,38</sup>

## Neuropathic Pain Treatment

Cirrhotic patients often suffer from neuropathic pain associated with various comorbidities, including diabetes, alcoholism, nutrient deficiency or hepatitis C associated cryoglobulinemia.<sup>49</sup>

Tricyclic antidepressants agents (TCAs) have long been largely used as off-label primary treatment for neuropathic pain.<sup>49</sup> TCAs are mainly metabolized via CYP2D6 and are highly protein bound. Anticholinergic side effects include sedation, constipation, dry mouth, blurred vision, tachycardia and hypotension. Thus, if a TCA is prescribed to a cirrhotic patient, clinicians should start with low doses and slow up titration to prevent hepatic encephalopathy and other adverse effects. Nortriptyline and desipramine seem to have fewer anticholinergic effects, such as sedation and constipation, and thus are preferable than older TCAs like amitriptyline for cirrhotic patients.<sup>8,50</sup>

Anticonvulsants are another valid option to treat neuropathic pain. The majority of anticonvulsant drugs are metabolized by CYP enzymes and excreted by the renal system. Adverse effects include sedation, nausea and dizziness.<sup>8,49,51</sup> Carbamazepine should be avoided in the cirrhotic patients, since it has been associated with hepatotoxicity and may rapidly decompensate the disease.<sup>52</sup> Gabapentin and Pregabalin are the preferred anticonvulsant agents for cirrhotic patients, since they are not metabolized by the liver or bound to plasma proteins and have fewer side effects than first generation drugs. Doses should be adjusted in the presence of renal impairment.<sup>6,51</sup>

## **Other Therapeutic Options**

### **Topical Analgesics**

Topical analgesics can provide efficient pain relief with minimal systemic absorption, making them an excellent alternative for patients with liver cirrhosis, who have impaired metabolism of oral analgesics and tolerate less their systemic adverse effects. Topical NSAIDS have shown to be efficient in managing soft tissue and joint related pain, while lidocaine and capsaicin proved to be excellent adjuvant agents for the treatment of neuropathic pain.<sup>53,54</sup>

### **Local Anesthetics**

The use of local anesthetics with the aim of minimizing pain has many advantages compared with the systemic administration of analgesic drugs, in situations where the origin of the pain is limited to a specific region. They are often used as adjuvants for systemic analgesia, allowing the use of lower doses of systemic drugs and thus lowering their side effects in cirrhotic patients. For managing chronic pain, local anesthetics can be applied to different tissues depending on the origin of pain, including the nerve (peripheral nerve blocks), joint and muscle. Using responsive hydrogels and iontophoresis to administrate local anesthetics may help in producing a longer duration of action and a potency that gives a sensory block with minor motor block.<sup>55,56</sup>

## **Interventional techniques and other treatments**

For cirrhotic patients whose pain is not adequately controlled by conventional pharmacologic management, appropriate use of interventional pain management techniques can provide a satisfactory relief.<sup>57</sup>

The autonomous nervous system is involved in various types of pain. Neurolytic celiac plexus block (NCPB) using alcohol or phenol is used to control intractable visceral pain, by selectively lesioning the celiac plexus in order to block the afferent responses of abdominal pain. Even though this technique is mainly applied to patients with pancreatic cancer, it has also been successfully used to manage pain originated from other upper abdominal cancers, like hepatocellular carcinoma.<sup>57</sup>

Neurostimulation and continuous neuroaxial analgesia (epidural or intrathecal) administration of opioids or non-opioid drugs (mostly morphine, hydromorphone, bupivacaine and clonidine) can provide satisfactory analgesia in patients who have severe pain.<sup>57</sup>

The use of interventional techniques must be in line with safety concerns regarding platelet count and coagulation function, which might be impaired in these patients.<sup>57</sup>

Acupuncture is an option to effectively manage chronic pain and has been used in cirrhotic patients with no adverse effects. Besides that, the majority of studies regarding acupuncture in chronic pain management are limited to few pain condition such as non-specific musculoskeletal pain, osteoarthritis, chronic headache and shoulder pain. Several systematic reviews have been conducted and have concluded that its use in chronic pain is highly controversial.<sup>58,59</sup>

## Conclusions

Although the majority of analgesics are metabolized in the liver, making the cirrhotic patients more susceptible to its adverse effects, there are no guidelines regarding management of pain in these patients. Thus, providing adequate analgesia to patients with liver cirrhosis can be a true clinical challenge.

In general, physicians should start with lower doses and/or longer interval between them, in order to achieve effective pain relief, without provoking dangerous adverse effects or aggravating cirrhosis complications.

In the contrary of many clinicians' beliefs, acetaminophen is the first-line analgesic for patients with liver cirrhosis and should be prescribed up to a maximum dosage of 2 to 3 g/day, for both short-term and long-term use in cirrhotic patients not actively drinking alcohol.

NSAIDs should be avoided in all patients with liver cirrhosis, due to the risk of acute renal failure and gastrointestinal bleeding.

Opioids should be used carefully in cirrhotic patients, since they can precipitate or aggravate hepatic encephalopathy. If pain is not controlled by acetaminophen, low dose tramadol is a good option. For more severe pain, oral hydromorphone or transdermal patches of fentanyl are the best choices. Co-administration of laxatives is recommended.

For the neuropathic pain of a cirrhotic patient, gabapentin, nortriptyline, desipramine and pregabalin are the most effective and safest choices.

Topical analgesics, local anesthetics and interventional techniques can be used in order to provide satisfactory pain relief and decrease the consumption of systemic drugs and their adverse effects.



Fig.1 suggests an appropriate approach to analgesics use in cirrhotic patients who are experiencing pain. Physicians should be more alert while using analgesics in patients with liver impairment, actively search for any adverse effects, inadequate analgesia and cirrhosis' complications and keep always in mind that an adequate pain management is essential for maintaining the quality of life of any person.

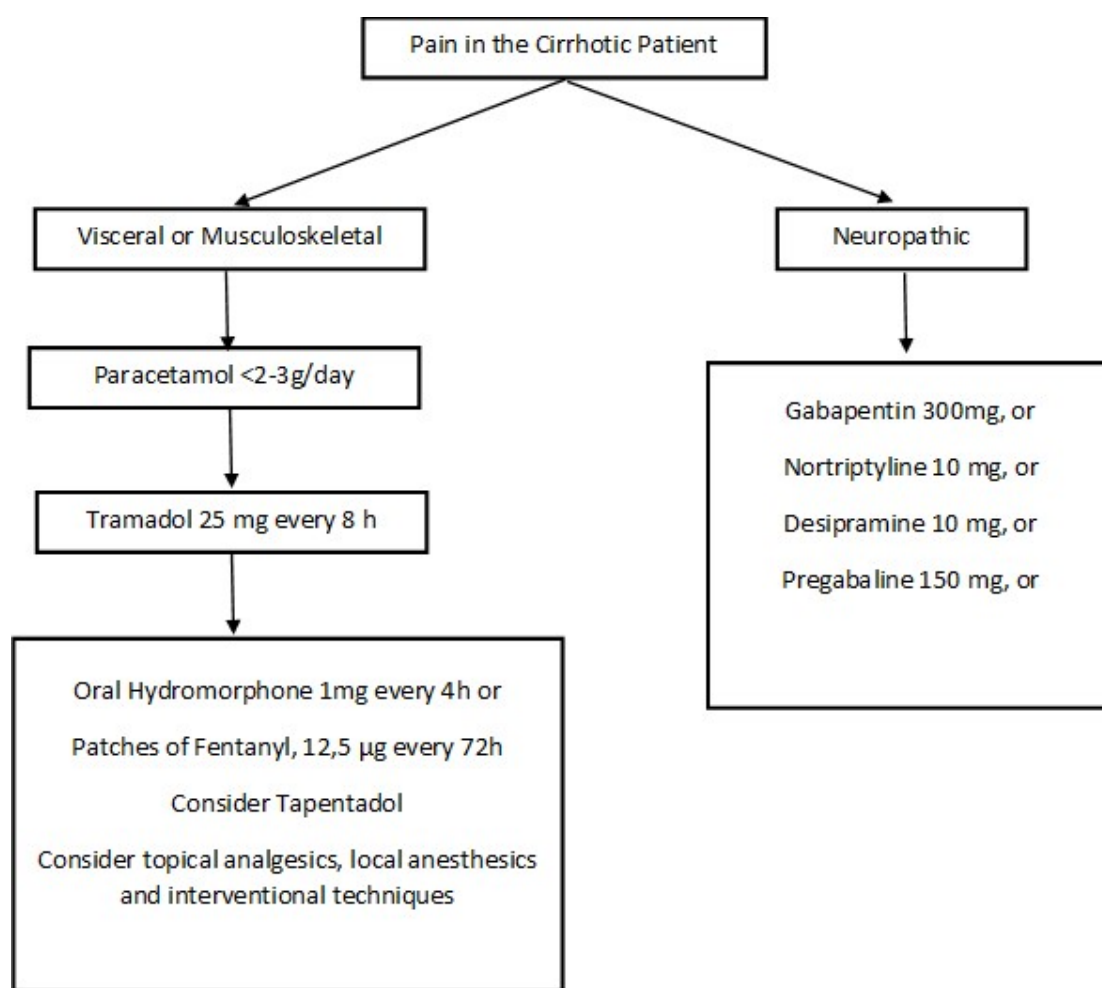


Figure 1 – An example of an appropriate approach to the use of analgesics in patients with liver cirrhosis. Tramadol cannot be combined with fentanyl or hydromorphone.

## Bibliografia

1. Schuppan, D.; Afdhal, N. H., Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)* **2008**, 371 (9615), 838-51.
2. Tsochatzis, E. A.; Bosch, J.; Burroughs, A. K., Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)* **2014**, 383 (9930), 1749-61.
3. Lim, Y. S.; Kim, W. R., The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clinics in liver disease* **2008**, 12 (4), 733-46, vii.
4. Rogal, S. S.; Winger, D.; Bielefeldt, K.; Szigethy, E., Pain and opioid use in chronic liver disease. *Digestive diseases and sciences* **2013**, 58 (10), 2976-85.
5. Ojeda, A.; Moreno, L. A., [Pain management in patients with liver cirrhosis]. *Gastroenterologia y hepatologia* **2014**, 37 (1), 35-45.
6. Chandok, N.; Watt, K. D., Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* **2010**, 85 (5), 451-8.
7. Verbeeck, R. K., Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European journal of clinical pharmacology* **2008**, 64 (12), 1147-61.
8. Dwyer, J. P.; Jayasekera, C.; Nicoll, A., Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *Journal of gastroenterology and hepatology* **2014**, 29 (7), 1356-60.
9. Larson, A. M., Palliative care for patients with end-stage liver disease. *Current gastroenterology reports* **2015**, 17 (5), 440.
10. Poonja, Z.; Brisebois, A.; van Zanten, S. V.; Tandon, P.; Meeberg, G.; Karvellas, C. J., Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2014**, 12 (4), 692-8.
11. Hansen, L.; Leo, M. C.; Chang, M. F.; Zucker, B. L.; Sasaki, A., Pain and self-care behaviours in adult patients with end-stage liver disease: a longitudinal description. *Journal of palliative care* **2014**, 30 (1), 32-40.
12. Nakashita, S.; Eguchi, Y.; Mizuta, T.; Kuroki, S.; Ono, N.; Eguchi, T.; Anzai, K.; Fujimoto, K., Evaluation narcotic analgesic use and survival time in terminal stage liver diseases compared with lung cancer: a retrospective chart review. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* **2013**, 52 (3), 241-3.
13. Mehta, G.; Rothstein, K. D., Health maintenance issues in cirrhosis. *The Medical clinics of North America* **2009**, 93 (4), 901-15, viii-ix.
14. Pena, M. A.; Horga, J. F.; Zapater, P., Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert review of clinical pharmacology* **2016**, 9 (3), 441-58.
15. Pai, S. L.; Aniskevich, S.; Rodrigues, E. S.; Shine, T. S., Analgesic considerations for liver transplantation patients. *Current clinical pharmacology* **2015**, 10 (1), 54-65.
16. Franz, C. C.; Hildbrand, C.; Born, C.; Egger, S.; Ratz Bravo, A. E.; Krahenbuhl, S., Dose adjustment in patients with liver cirrhosis: impact on adverse drug reactions and hospitalizations. *European journal of clinical pharmacology* **2013**, 69 (8), 1565-73.
17. Imani, F.; Motavaf, M.; Safari, S.; Alavian, S. M., The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepatitis monthly* **2014**, 14 (10), e23539.
18. Sakka, S. G., Assessing liver function. *Current opinion in critical care* **2007**, 13 (2), 207-14.

19. Elbekai, R. H.; Korashy, H. M.; El-Kadi, A. O., The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Current drug metabolism* **2004**, *5* (2), 157-67.
20. Frye, R. F.; Zgheib, N. K.; Matzke, G. R.; Chaves-Gnecco, D.; Rabinovitz, M.; Shaikh, O. S.; Branch, R. A., Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clinical pharmacology and therapeutics* **2006**, *80* (3), 235-45.
21. Bosilkovska, M.; Walder, B.; Besson, M.; Daali, Y.; Desmeules, J., Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* **2012**, *72* (12), 1645-69.
22. Benson, G. D.; Koff, R. S.; Tolman, K. G., The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *American journal of therapeutics* **2005**, *12* (2), 133-41.
23. Myers, R. P.; Shaheen, A. A.; Li, B.; Dean, S.; Quan, H., Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2008**, *6* (8), 918-25; quiz 837.
24. Mattia, A.; Coluzzi, F., What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva anesthesiologica* **2009**, *75* (11), 644-53.
25. Khalid, S. K.; Lane, J.; Navarro, V.; Garcia-Tsao, G., Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **2009**, *7* (9), 994-9; quiz 913-4.
26. Fenkel, J. M.; Coron, R. N.; Daskalakis, C.; Vega, M.; Rossi, S.; Herrine, S. K.; Navarro, V. J., Over-the-counter analgesics in cirrhotic patients: a case-control study examining the risk of hospitalization for liver-associated events. *Scandinavian journal of gastroenterology* **2010**, *45* (9), 1101-9.
27. Hayward, K. L.; Powell, E. E.; Irvine, K. M.; Martin, J. H., Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *British journal of clinical pharmacology* **2016**, *81* (2), 210-22.
28. Heard, K.; Green, J. L.; Bailey, J. E.; Bogdan, G. M.; Dart, R. C., A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **2007**, *26* (2), 283-90.
29. Kuffner, E. K.; Green, J. L.; Bogdan, G. M.; Knox, P. C.; Palmer, R. B.; Heard, K.; Slattery, J. T.; Dart, R. C., The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients--a multicenter randomized study. *BMC medicine* **2007**, *5*, 13.
30. Hong, Y. M.; Yoon, K. T.; Heo, J.; Woo, H. Y.; Lim, W.; An, D. S.; Han, J. H.; Cho, M., The Prescription Pattern of Acetaminophen and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Korean medical science* **2016**, *31* (10), 1604-10.
31. Arroyo, V.; Gines, P.; Rimola, A.; Gaya, J., Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *The American journal of medicine* **1986**, *81* (2b), 104-22.
32. Elia, C.; Graupera, I.; Barreto, R.; Sola, E.; Moreira, R.; Huelin, P.; Ariza, X.; Sole, C.; Pose, E.; Baiges, A.; Fabrellas, N.; Poch, E.; Fernandez, J.; Arroyo, V.; Gines, P., Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *Journal of hepatology* **2015**, *63* (3), 593-600.

33. Lee, Y. C.; Chang, C. H.; Lin, J. W.; Chen, H. C.; Lin, M. S.; Lai, M. S., Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* **2012**, 32 (5), 859-66.
34. Hur, C.; Chan, A. T.; Tramontano, A. C.; Gazelle, G. S., Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *The Annals of pharmacotherapy* **2006**, 40 (6), 1052-63.
35. Harris, R. C., COX-2 and the kidney. *Journal of cardiovascular pharmacology* **2006**, 47 Suppl 1, S37-42.
36. Guevara, M.; Abecasis, R.; Terg, R., Effect of celecoxib on renal function in cirrhotic patients with ascites. A pilot study. *Scandinavian journal of gastroenterology* **2004**, 39 (4), 385-6.
37. Soleimanpour, H.; Safari, S.; Shahsavari Nia, K.; Sanaie, S.; Alavian, S. M., Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepatitis monthly* **2016**, 16 (4), e32636.
38. Pergolizzi, J.; Boger, R. H.; Budd, K.; Dahan, A.; Erdine, S.; Hans, G.; Kress, H. G.; Langford, R.; Likar, R.; Raffa, R. B.; Sacerdote, P., Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* **2008**, 8 (4), 287-313.
39. Davis, M., Cholestasis and endogenous opioids: liver disease and exogenous opioid pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics* **2007**, 46 (10), 825-50.
40. Hasselstrom, J.; Eriksson, S.; Persson, A.; Rane, A.; Svensson, J. O.; Sawe, J., The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. *British journal of clinical pharmacology* **1990**, 29 (3), 289-97.
41. Smith, H. S., Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* **2009**, 84 (7), 613-24.
42. Moradi, M.; Esmaeili, S.; Shoar, S.; Safari, S., Use of oxycodone in pain management. *Anesthesiology and pain medicine* **2012**, 1 (4), 262-4.
43. Novick, D. M.; Kreek, M. J.; Fanizza, A. M.; Yancovitz, S. R.; Gelb, A. M.; Stenger, R. J., Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clinical pharmacology and therapeutics* **1981**, 30 (3), 353-62.
44. Klotz, U., Tramadol--the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittel-Forschung* **2003**, 53 (10), 681-7.
45. Beakley, B. D.; Kaye, A. M.; Kaye, A. D., Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain physician* **2015**, 18 (4), 395-400.
46. Razaq, M.; Balicas, M.; Mankan, N., Use of hydromorphone (Dilaudid) and morphine for patients with hepatic and renal impairment. *American journal of therapeutics* **2007**, 14 (4), 414-6.
47. Choi, L.; Ferrell, B. A.; Vasilevskis, E. E.; Pandharipande, P. P.; Heltsley, R.; Ely, E. W.; Stein, C. M.; Girard, T. D., Population Pharmacokinetics of Fentanyl in the Critically Ill. *Critical care medicine* **2016**, 44 (1), 64-72.
48. Hartrick, C. T.; Rozek, R. J., Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS drugs* **2011**, 25 (5), 359-70.
49. Dworkin, R. H.; O'Connor, A. B.; Audette, J.; Baron, R.; Gourlay, G. K.; Haanpaa, M. L.; Kent, J. L.; Krane, E. J.; Lebel, A. A.; Levy, R. M.; Mackey, S. C.; Mayer, J.;

- Miaskowski, C.; Raja, S. N.; Rice, A. S.; Schmader, K. E.; Stacey, B.; Stanos, S.; Treede, R. D.; Turk, D. C.; Walco, G. A.; Wells, C. D., Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* **2010**, *85* (3 Suppl), S3-14.
50. Sindrup, S. H.; Otto, M.; Finnerup, N. B.; Jensen, T. S., Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* **2005**, *96* (6), 399-409.
51. Hussain, A. M.; Afshan, G., Use of anticonvulsants drugs for neuropathic painful conditions. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association* **2008**, *58* (12), 690-6.
52. Syn, W. K.; Naisbitt, D. J.; Holt, A. P.; Pirmohamed, M.; Mutimer, D. J., Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *International journal of clinical practice* **2005**, *59* (8), 988-91.
53. Argoff, C. E., Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc* **2013**, *88* (2), 195-205.
54. Jones, V. M.; Moore, K. A.; Peterson, D. M., Capsaicin 8% topical patch (Qutenza)-a review of the evidence. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* **2011**, *25* (1), 32-41.
55. Bagshaw, K. R.; Hanenbaum, C. L.; Carbone, E. J.; Lo, K. W.; Laurencin, C. T.; Walker, J.; Nair, L. S., Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels. *Therapeutic delivery* **2015**, *6* (2), 165-76.
56. DuPont, J. S., Jr., Clinical use of iontophoresis to treat facial pain. *Cranio : the journal of craniomandibular practice* **2004**, *22* (4), 297-303.
57. Joshi, M.; Chambers, W. A., Pain relief in palliative care: a focus on interventional pain management. *Expert review of neurotherapeutics* **2010**, *10* (5), 747-56.
58. Vickers, A. J.; Cronin, A. M.; Maschino, A. C.; Lewith, G.; MacPherson, H.; Foster, N. E.; Sherman, K. J.; Witt, C. M.; Linde, K., Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Archives of internal medicine* **2012**, *172* (19), 1444-53.
59. Lau, C. H.; Wu, X.; Chung, V. C.; Liu, X.; Hui, E. P.; Cramer, H.; Lauche, R.; Wong, S. Y.; Lau, A. Y.; Sit, R. S.; Ziea, E. T.; Ng, B. F.; Wu, J. C., Acupuncture and Related Therapies for Symptom Management in Palliative Cancer Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* **2016**, *95* (9), e2901.

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Luís Alberto Guimarães Pereira, pela imensurável dedicação, apoio e disponibilidade que manifestou ao longo de toda a realização desta monografia.

Aos meus pais, José Maria e Maria Manuela que estão sempre dispostos a brindar-me com apoio incondicional, amor, força, paciência e meios para tornar os meus sonhos realidade.

São vocês que me dão todos os alicerces para construir o meu presente e o meu futuro.

À minha irmã, Ângela, pela companhia, boa disposição, compreensão e apoio intemporais e incansáveis. És um orgulho para mim.

À minha avó por todo o amor, admiração e dedicação e por sempre me lembrar que sou capaz de fazer tudo a que me comprometo. Obrigado por fazeres de tudo por mim.

Aos meus amigos, pela companhia, bom humor e motivação com que sempre me presenteiam.

Ao meu avô, a verdadeira razão da realização deste trabalho. Uma pequena lembrança de ti, para ti, que nunca chegará a colmatar todas as boas lembranças que me fizeste viver.

A todos, por tudo, um muito obrigado. Sem vocês, este trabalho não existiria. São vocês o motivo da minha ambição, dedicação e felicidade.

# Anexos

## **Anexo 1- Normas da Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia para Autores**

### Instruções para Autores

#### Informação Geral

A Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (RSPA) é uma revista em *open access* que publica artigos com arbitragem científica cobrindo todos os temas da Anestesiologia ou com ela relacionados.

A RSPA publica artigos Originais, de Educação Médica Contínua, de Revisão, de Consenso, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais, Perspetivas e Imagens em Anestesiologia.

A Revista rege-se de acordo com as normas de edição biomédicas elaboradas pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors ICMJE), disponível em <http://www.ICMJE.org> e do Committee on Publication Ethics (COPE).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (Editorial Policy Statements) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em

<http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores.

A RSPA tem instruções e orientações específicas para a apresentação de artigos. Por favor, leia e analise com cuidado.

Os artigos que não são apresentados de acordo com as nossas instruções e orientações têm maior probabilidade de serem rejeitados.

Os artigos propostos não podem ter sido objeto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores.

#### **Autoria**

A revista segue os critérios de autoria do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Cada manuscrito deve ter um "Autor Correspondente". Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria. Autores são todos os que:

- Têm uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo
- Participam na análise e interpretação dos dados
- Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar o contributo de cada autor para o trabalho. Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

O alinhamento final dos autores deve ser determinado por todos os autores antes da submissão e não pode ser alterada sem uma explicação por escrito e assinada por todos os autores. Todos os que

contribuíram, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos (com a sua autorização por escrito).

## **Língua**

Os artigos devem ser redigidos em português (de acordo como novo acordo ortográfico) ou em inglês.

## **Submissão**

A RSPA aceita submissões online via “submissões Online” <http://revistas.rcaap.pt/anestesiologia>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos. Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação da receção e um número para o manuscrito.

Submissão do manuscrito significa que o trabalho é original e que ainda não foi publicado em todo ou em parte e, se for aceite, não será publicado noutra local em todo ou em parte. A RSPA reserva-se o direito de utilizar um software de deteção de plágio em qualquer manuscrito submetido.

## **Instruções aos Autores**

O manuscrito deve ser acompanhado de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto, escrito a dois espaços, com letra tamanho 12, Times New Roman e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas. O manuscrito não pode ser submetido em formato PDF.

Os Autores devem categorizar o “artigo” submetido como Artigo Original, de Educação Médica Contínua, de Revisão, de Consenso, Caso Clínico, Carta ao Editor, Editorial, Perspetiva ou Imagem em Anestesiologia.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

A transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respetivos detentores de copyright, de acordo com as normas que regem os direitos de autor. Todas as investigações que envolvem seres humanos devem ter sido aprovadas previamente por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores e terem sido desenvolvidas de acordo com a Declaração de Helsínquia da World Medical Association (<http://www.wma.net>).

A declaração relativa à aprovação e consentimento institucional deverá aparecer no início da secção Material e Métodos. Se se trata de investigação animal os autores devem estar atentos ao Decreto-lei 129/72 de 6/7/92, à Portaria 1005/92 de 23/10/92 e estar de acordo com as guidelines definidas no “Guide for the care and use of laboratory animals” disponível em <http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita. Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.



## **Estrutura**

Os textos submetidos para publicação devem ser organizados da seguinte forma:

### **Primeira página**

Deve incluir a seguinte informação:

- a) Título em português e inglês, conciso e informativo. Se necessário, pode ser usado um complemento de título.
- b) Nome dos Autores com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e correio electrónico do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para rodapé

### **Segunda página**

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em português e inglês

O Resumo para o Artigo Original deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões, e não deve exceder as 250 palavras. O resumo de educação médica contínua e de revisão não deve exceder as 400 palavras - será estruturado. O resumo do caso clínico está limitado a 150 palavras e os resumos de consenso estão limitados a 350 palavras, todos não estruturados.

- c) Palavras-chave em português e em inglês (Keywords). Um máximo de 10 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, deve seguir-se ao resumo.

### **Na terceira página e seguintes**

O artigo deve ser incluído num dos seguintes itens:

#### **Artigo Original**

Artigo de investigação original que deve incluir as seguintes secções: Introdução (incluindo Objetivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

O Artigo Original não deverá exceder as 4 000 palavras, excluindo referências e ilustrações. O texto deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 40 referências bibliográficas.

Manuscritos reportando estudos randomizados e controlados devem seguir o CONSORT Statement- <http://www.consort-statement.org/>

Manuscritos reportando ensaios clínicos devem seguir os critérios do ICMJE <http://www.icmje.org/>.

Adesão ao QUORUM Statement (Quality of Reporting of Meta-analysis) e o aoSTARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy), que guiam os autores sobre a informação que deve ser incluída para permitir que os leitores e revisores avaliem o rigor e transparência da investigação.

A contagem da palavra: até 4 000

Resumo estruturado: Sim e até 250 palavras Tabelas / Figuras: até 6

Referências: até 40

### **Artigo de Educação Médica Contínua**

Artigo sobre temas de grande interesse científico, com o objetivo de atualização. O texto não deve exceder as 3 500 palavras, excluindo ilustrações e referências. Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

A contagem da palavra: até 3 500

Resumo estruturado: Sim e até 400 palavras

Tabelas / Figuras: até 10

Referências: até 30

### **Artigo de Revisão Sistemática**

A revisão sistemática deve seguir o formato: Introdução (inclui a justificação e objetivo do artigo), Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O assunto deve ser claramente definido. O objetivo de uma revisão sistemática é produzir uma conclusão baseada em evidências. Os métodos devem dar uma indicação clara da estratégia de pesquisa bibliográfica, a extração de dados, classificação e análise de evidências. Siga as PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines disponíveis em <http://www.prisma-statement.org/>.

Não deve exceder 6 000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras para resumir pontos críticos é encorajado.

A contagem da palavra: até 6 000

Resumo estruturado: Sim e até 400 palavras

Tabelas / Figuras: até 10

Referências: até 100

### **Artigo de Revisão Narrativa**

Artigo abrangente que tem como objetivo: resumir, analisar, avaliar ou sintetizar informação que já foi publicada. Oferece uma avaliação exaustiva e crítica da literatura publicada e fornece as conclusões que a literatura avaliada permite. São artigos por convite da equipa editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projeto de artigo de revisão, que julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação. O texto deverá ter as mesmas secções do Artigo Original. A secção Métodos deve ser utilizada para descrever como foi feita a revisão da literatura. As orientações relativas à dimensão do texto são idênticas ao do artigo de Revisão Sistemática.

A contagem da palavra: até 6 000

Resumo estruturado: Sim e até 400 palavras

Tabelas / Figuras: até 10

Referências: até 100

## **Informações complementares**

A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

## **Abreviaturas**

Abreviaturas ou acrônimos não devem ser utilizados no título e no resumo, mas apenas no texto e de forma limitada. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Uso excessivo e desnecessário de acrônimos e abreviaturas deve ser evitado.

## **Nomes de Medicamentos**

Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em expoente (®). Forneça o nome do fabricante, cidade e país.

## **Unidades de Medida**

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (° C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg). Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

## **Tabelas, Figuras ou Fotografias**

É de responsabilidade do autor obter autorização por escrito e, se necessário, pagar todas as taxas de copyright ao titular do direito para republicação na RSPA.

1. Obter a permissão do detentor do copyright (geralmente a editora)
2. Fornecer cópias da autorização com a apresentação (anexá-lo como "material suplementar" na área de upload de arquivos no OJS)
3. Reconhecer a fonte na legenda da figura / tabela com uma referência numerada
4. Fornecer a citação completa na lista de referências

A inclusão de tabelas e/ou figuras já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor). A publicação de ilustrações a cores é gratuita. O material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

Bitmap (. Bmp), GIF (. Gif), JPEG (. Jpg), Pict (. Pic), Portable Document Format (. Pdf), TIFF (. Tif), Excel.

As Tabelas (ou Quadros)/Figuras devem ser numerados de acordo com ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Tabela/Quadro / Figura. Toda a Tabela/Quadro ou Figura incluída no artigo têm de ser referida no texto:

Exemplo: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

As Figuras quando referidas no texto são abreviadas para Fig., enquanto as Tabelas/Quadros não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

As Tabelas e Figuras devem ter legenda e são numerados com numeração árabe independente e na sequência em que são referidas no texto

Exemplo: Tabela 1, Fig.1, Fig. 2,

As Tabelas e Figuras devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser autoexplicativas (sem necessidade de recorrer ao texto para as entender) – é uma declaração descritiva.

### **Legenda das Tabelas**

Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.)

### **Legenda das Figuras**

Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas nos formatos exigidos, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

### **Agradecimentos (facultativo)**

Devem vir após o texto, e antes das referências, e tem como objetivo agradecer a todos cuja contribuição para o estudo é considerada pelos autores como relevante, mas sem o peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

### **Referências**

As referências bibliográficas devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes em expoente.

Exemplo: "Os potenciais benefícios de evitar a circulação extracorpórea consistem na redução de complicações pós-operatórias, tais como a inflamação sistémica generalizada,<sup>3</sup> fibrilação atrial,<sup>4</sup> sangramento,<sup>5</sup> de disfunção renal<sup>6,7</sup> e lesão cerebral.<sup>8</sup>

As citações completas devem ser listadas por ordem numérica no final do texto. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus Journal Abbreviations <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>

Incluir apenas as referências acessíveis a todos os leitores. Não incluir artigos publicados sem revisão por pares, ou material que aparece em programas de congressos ou em publicações organizacionais.

Manuscritos em preparação ou submetidos para publicação nunca são aceitáveis como referências. Se citar manuscritos aceites para publicação como referências, marcá-los como "in press"

### **Notas**

Não indicar mês da publicação. Nas referências com 6 ou menos Autores, todos devem ser nomeados. Nas referências com 7 ou mais autores, devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de "et al". Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

### **Artigo**

Apelido seguido das Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revista [abreviado]. Ano de publicação; Volume:páginas.

#### **1.Com menos de 6 autores**

Brown EN, Purdon PL. The aging brain and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2013;26:414-9.

### **Com mais de 6 autores**

Pacella E, Pacella F, Troisi F, Dell'edera D, Tuchetti P, Lenzi T, et al. Efficacy and safety of 0.5% levobupivacaine versus 0.5% bupivacaine for peribulbar anesthesia. Clin Ophthalmol. 2013;7:927-32.

### **Sem autores**

Pelvic floor exercise can reduce stress incontinence. Health News. 2005; 11:11.

### **Monografia**

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for primeira). Vol. (se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

#### **1. Com Autores:**

McLoughlin T. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2012.

#### **2. Com Editor:**

Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001.

### **Capítulo de monografia**

Blitt C. Monitoring the anesthetized patient. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p 563-85.

### **Relatório Científico/Técnico**

Page E, Harney JM. Health hazard evaluation report. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 2001 Feb. Report No.: HETA2000-0139-2824.

### **Tese / Dissertação Acadêmica**

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertação]. Pittsburgh: University of Pittsburgh; 2001.

### **Documento de Conferência**

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego. Seattle: IASP Press; 2003. p. 437-68.

### **Documento eletrônico:**

#### **1. CD-ROM**

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. <http://www.umi.com/proquest/>.

#### **2. Monografia da Internet**

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection.

### **3. Homepage/Website**

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York:Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul9].Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exatidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor

### **Provas tipográficas**

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

### **Errata e Retrações**

Publica alterações, emendas ou retrações a um artigo anteriormente publicado. Após publicação, outras alterações só podem ser feitas na forma de uma errata.

### **Nota final**

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

